

MINISTÉRIO DA SAÚDE

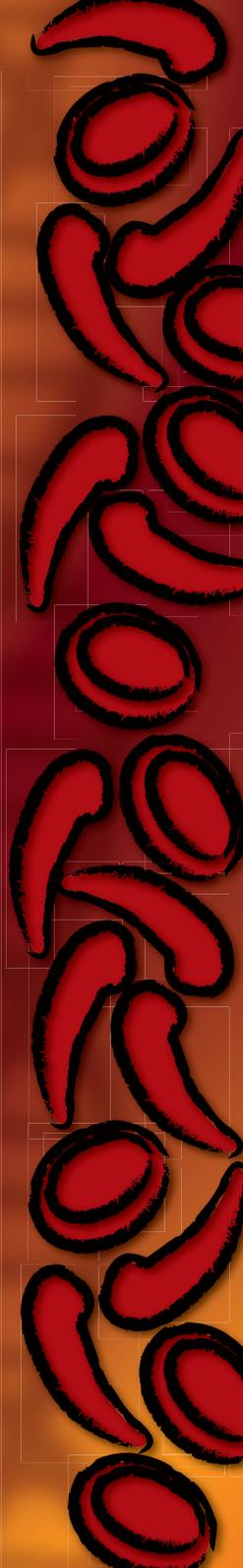
# DOENÇA FALCIFORME

**HIDROXIUREIA:  
USO E ACESSO**

1ª edição  
1ª reimpressão



Brasília – DF  
2014



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção à Saúde  
Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência

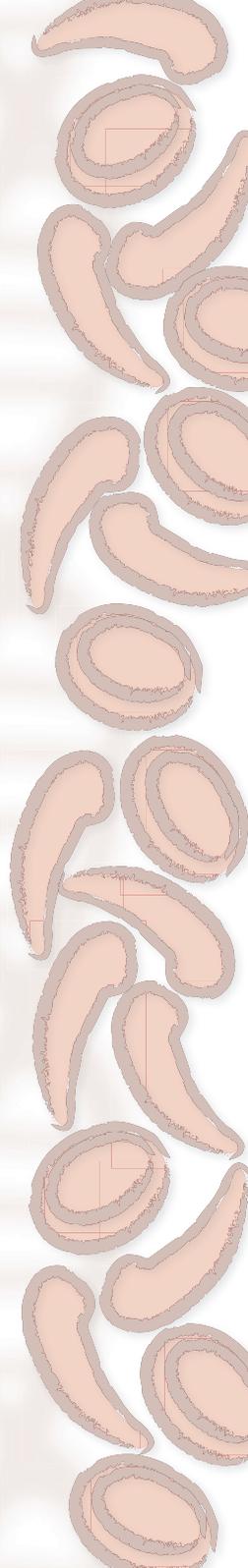
# DOENÇA FALCIFORME

## HIDROXIUREIA: USO E ACESSO

1ª edição  
1ª reimpressão



Brasília – DF  
2014



2013 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)>.

Tiragem: 1ª edição – 1ª reimpressão – 2014 – 25.000 exemplares

**:: Elaboração, distribuição e informações ::**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados

SAF SUL, Trecho 2, Edifício Premium, Torre 2, ala B, 2º andar, sala 202

CEP: 70070-600 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-6149

Fax: (61) 3315-6152

Site: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

E-mail: [sangue@saude.gov.br](mailto:sangue@saude.gov.br)

**:: Elaboração do texto ::**

- CLARISSE LOBO
- JOICE ARAGÃO DE JESUS

**:: Coordenação ::**

- MARIA DE FÁTIMA POMBO MONTORIL
- JOICE ARAGÃO DE JESUS

**:: Editora responsável ::**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria-Executiva

Subsecretaria de Assuntos Administrativos

Coordenação-Geral de Documentação e Informação

Coordenação de Gestão Editorial

SIA, Trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3233-1774 / 3233-2020

Fax: (61) 3233-9558

Site: <http://editora.saude.gov.br>

E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

**:: Equipe editorial ::**

Normalização | DELANO DE AQUINO SILVA

Revisão | KHAMILA SILVA e SILENE LOPES GIL

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência.

Doença falciforme: Hidroxiúrea: uso e acesso / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 56 p.: il.

ISBN 978-85-334-2069-4

1. Doenças falciformes. 2. Sistema Único de Saúde (SUS). 3. Hidroxiúrea. I. Título.

CDU 616.155.135

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0321

**:: Títulos para indexação ::**

Em inglês: Sickle cell disease: hydroxyurea: use and access

Em espanhol: Enfermedad de células falciformes: hidroxiúrea: uso y acceso

## Lista de quadros

Quadro 1

Incidência de nascidos vivos diagnosticados  
com doença falciforme em alguns estados ..... **13**

Quadro 2

Incidência de nascidos vivos diagnosticados  
com traço falciforme em alguns estados ..... **13**





## **Sumário**

Introdução .....	<b>7</b>
Doença e traço falciforme no Brasil.....	<b>11</b>
Hidroxiureia (HU) em doença falciforme .....	<b>14</b>
Acesso à HU .....	<b>18</b>
Referências .....	<b>20</b>
Anexos.....	<b>21</b>
Anexo A – Portaria do protocolo de uso da HU (Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010).....	<b>21</b>
Anexo B – Termo de esclarecimento e responsabilidade – Hidroxiureia .....	<b>44</b>
Equipe técnica .....	<b>47</b>
Centros de referência em DF .....	<b>49</b>



**ENTRE AS DFs,  
A DE MAIOR  
SIGNIFICADO  
CLÍNICO É  
A ANEMIA  
FALCIFORME,  
DETERMINADA  
PELA PRESENÇA  
DA HbS EM  
HOMOZIGOSE.**

## **Introdução**

A doença falciforme (DF) é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no mundo. Sua causa é uma mutação no gene que produz a hemoglobina A, originando outra mutante. Esta se denomina hemoglobina S, uma herança recessiva. Existem outras hemoglobinas mutantes. Exemplos: C, D, E etc. Estas, em par com a S, constituem um grupo denominado de DF: anemia falciforme (HbSS), S/Beta talassemia (S/ $\beta$  Tal.), as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Apesar das particularidades que distinguem as DF, todas têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes.

Entre as DFs, a de maior significado clínico é a anemia falciforme (AF), determinada pela presença da Hb S em homozigose (HbSS), ou seja, a criança recebe de cada um dos pais um gene para hemoglobina S. A presença de apenas um gene para hemoglobina S, combinado com outro gene para hemoglobina A, configura um padrão genético AS (heterozigose), que não produz manifestações da doença e a

pessoa é identificada como portador de traço falciforme. Vale acentuar, portanto, que a pessoa em questão não apresenta a doença, mas o serviço de Saúde que fez o diagnóstico deve ofertar-lhe, assim como sua família, orientações adequadas sobre essa herança genética.

A mutação que configura as DFs teve origem no continente africano e pode ser encontrada em várias populações de diversas partes do mundo. Apresenta altas incidências na África, na Arábia Saudita e na Índia. No Brasil, devido ao grande contingente da população africana desenraizada de seus países e aqui trazidas para o trabalho escravo, a DF expandiu-se e hoje faz parte de um grupo de doenças e agravos relevantes que afetam majoritariamente a população negra (pardos e pretos).

Por essa razão, a DF foi incluída nas ações da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra, e tem como subsídio o Regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS), disposto na Portaria MS/GM nº 2.048, artigos 187 e 188, de 3 de setembro de 2009, que definem as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme.

O êxito da política da atenção à DF, implementada no âmbito do SUS, tem muito a ver com outra medida do Ministério da Saúde, em prática desde 2003. Trata-se da Política Nacional de Humanização (PNH). A atuação da PNH baseia-se nos princípios da transversalidade e da inseparabilidade entre atenção e gestão. É uma política abrangente, que cobre todas as atividades do MS. Utiliza-se de ferramentas e dispositivos com o propósito de consolidar redes, vínculos e corresponsabilidade entre usuários, trabalhadores e gestores, que constituem os diferentes níveis e dimensões da atenção e da gestão.

As pessoas com DF apresentam anemia crônica e episódios de dor severa, decorrentes do processo de vaso-oclusão causado pela forma de foice que as hemácias assumem, em situações de crise, impedindo que o oxigênio circule adequadamente. Poderá haver interrupção de fluxo sanguíneo e morte de tecidos e órgãos. A vulnerabilidade a infecções, o sequestro esplênico, a síndrome torácica aguda e o priapismo são algumas dessas intercorrências.

O diagnóstico precoce na primeira semana de vida, pela eletroforese, com metodologia específica, realizado pelos Programas Estaduais de Triagem Neonatal (PETNs), regulamentado pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), é fundamental para a identificação, a quantificação e o acompanhamento dos casos, bem como para o planejamento e a organização da rede de atenção integral.

A eletroforese de hemoglobina, em seus diferentes métodos, exame que pode ser realizado na Atenção Básica, é utilizada para o diagnóstico da DF em crianças a partir dos 4 meses de nascido e em adultos.

Os medicamentos que compõem a rotina do tratamento da DF e integram a Farmácia Básica são: ácido fólico (de uso contínuo), penicilina oral ou injetável (obrigatoriamente até os 5 anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (nas intercorrências). A hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro integram a assistência farmacêutica pactuada para atenção na média complexidade; assim como o exame de imagem dopplertranscraniano, para acompanhamento dos 2 aos 17 anos.

As crianças com DF apresentam risco de contrair infecções 400 vezes maior em relação à população em geral. Por isso,

indica-se-lhes rigoroso programa de vacinação, que alie o estabelecido no calendário nacional ao programa especial para *Haemophilus influenzae*; hepatite B (recombinante); e *Streptococcus pneumoniae* (polissacáride e heptavalente) associado à profilaxia com penicilina benzatina.

Historicamente, os hemocentros têm sido referência para o tratamento das doenças hematológicas, o que inclui as pessoas diagnosticadas com DF, mas em cinco estados (AC, MS, DF, RS e GO) o centro de referência localiza-se em ambulatórios de especialidades ou nos hospitais universitários.

Vale ressaltar que esta publicação se destina prioritariamente aos médicos e aos usuários do medicamento.

**A ASSISTÊNCIA  
À PESSOA COM  
DF POR EQUIPE  
MULTIPROFISSIONAL  
QUALIFICADA  
É ESSENCIAL  
NA ORIENTAÇÃO  
E INFORMAÇÃO  
GENÉTICA E NO  
TRATAMENTO  
CLÍNICO.**

## **Doença e traço falciforme no Brasil**

Dados dos PETNs apresentam a magnitude da questão a ser enfrentada no Brasil pela proporção de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme e traço falciforme (Quadro 1 e Quadro 2).

Os dados refletem a necessidade de organização, de estruturação e de qualificação da rede de assistência. As pessoas com traço falciforme necessitam apenas de orientação e de informação genética. Já a assistência prestada à pessoa com doença falciforme por equipe multiprofissional qualificada é de fundamental importância, tanto na orientação e na informação genética quanto no acompanhamento e no tratamento clínico.

O diagnóstico precoce, no Programa Estadual de Triagem Neonatal, uma rede organizada tendo a atenção básica como suporte, e a garantia do sistema de referência para atenção especializada, tudo isso poderá promover grande impacto no perfil de morbiletalidade, causando mudança na história natural da doença, que é

de morte para 80% de crianças com menos de 5 anos de idade que não recebem os cuidados de saúde necessários.

É reconhecido cientificamente que, em qualquer doença, o fator social associa-se fortemente ao determinante biológico, contribuindo de maneira decisiva para o agravamento do seu curso clínico. Em geral, as pessoas com DF, em maior número, pretas e pardas, incluem-se nos segmentos de menor poder econômico, reduzida escolaridade e muitas dificuldades de acesso aos serviços de Saúde, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde. Essas pessoas, em sua grande maioria, são usuárias dos serviços públicos de Saúde. Tais aspectos explicam as inquestionáveis dificuldades que enfrentam no dia a dia, conferindo-lhes condição de maior vulnerabilidade social no tocante ao acesso à saúde. Por essa razão, torna-se fundamental a organização social dessas pessoas em associações, de modo a ampliar a capacidade de interlocução com os gestores públicos, como preconiza um dos princípios do SUS: o controle social.

Quadro 1 – Incidência de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme em alguns estados

<b>ESTADOS</b>	<b>INCIDÊNCIA</b>
Bahia	1: 650
Rio de Janeiro	1: 1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1: 1.400
Espírito Santo	1: 1.800
São Paulo	1: 4.000
Rio Grande do Sul	1: 11.000
Santa Catarina e Paraná	1: 13.500

Fonte: Programas Estaduais de Triagem Neonatal.

Quadro 2 – Incidência de nascidos vivos diagnosticados com traço falciforme em alguns estados

<b>ESTADOS</b>	<b>INCIDÊNCIA</b>
Bahia	1:17
Rio de Janeiro	1:20
Pernambuco, Maranhão	1:23
Goiás	1:25
Espírito Santo	1:28
Minas Gerais	1:30
São Paulo	1:35
Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina	1:65

Fonte: Programas Estaduais de Triagem Neonatal.

**ADMINISTRAR  
HU EM CRIANÇAS  
TEM REDUZIDO  
EM 80% A  
FREQUÊNCIA  
DE TRANSFUÇÃO  
NA POPULAÇÃO  
PEDIÁTRICA, E  
PREVENIDO A  
LESÃO DE  
ÓRGÃOS.**

## **Hidroxiureia (HU) em doença falciforme**

A incidência global das hemoglobinopatias é de 4,5% na população mundial e, devido à sua alta prevalência, passaram a representar grave problema de saúde pública em muitos países da África, tendo, no Brasil, presença significativa. Nesse contingente populacional, a redução na taxa de hemoglobina total, associada à acentuada reticulocitose, caracteriza a gravidade da anemia hemolítica.

Inúmeros estudos têm reportado à eficácia da HU em pessoas com DF por conduzir à melhora clínica e hematológica, pela redução da incidência de episódios vaso-occlusivos. A concentração da hemoglobina fetal (HbF) apresenta relação indireta com a redução das crises dolorosas, durante o tratamento.

A HU tem efeitos múltiplos sobre a linhagem eritrocitária, isto é, promove elevação no nível de HbF em 60% das pessoas tratadas, eleva a taxa de hemoglobina e do volume corpuscular médio (VCM), assim como reduz o número de reticulócitos.

Outra resposta favorável desse agente terapêutico tem sido a diminuição da expressão de moléculas de adesão, tais como fosfatidilserina da superfície eritrocitária e plaquetária e da anexina V, bem como promove a diminuição das proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais. Diminui a adesão vascular e contribui, desse modo, para a redução das crises vaso-oclusivas.

O citado fármaco é indicado a partir dos 3 anos de vida, havendo um histórico de três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas, com necessidade de atendimento médico; uma crise torácica aguda recidivante; um ou mais acidentes vasculares encefálicos; priapismo recorrente; e anemia grave e persistente, nos últimos 12 meses (indicações detalhadas na Portaria MS/GM nº 55, de 29, de janeiro de 2010).

As pessoas em uso da HU têm aproximadamente metade das crises do que antes do uso da droga, verificando diminuição na necessidade de transfusões de sangue. Ao diminuir a frequência das crises, necessitam de menos internações, melhorando a qualidade de vida e atenuando o custo global do tratamento.

As primeiras comprovações científicas quanto à eficácia da HU na diminuição da mortalidade dessas pessoas foram publicadas em 2002, nos Estados Unidos, no centro de estudo da HU do Management Sciences for Health (MSH, sigla em inglês). Demonstraram, após nove anos de *follow-up*, que a taxa de mortalidade entre os que usam HU foi reduzida em 40%, comparando-se aos que não estavam usando o fármaco. Os poucos falecidos encontravam-se em subgrupo de idade mais avançada, já com instalação de degeneração crônica em órgão nobre. Essa informação tem tornado mais precoce o início do

tratamento em jovens, visando à prevenção das lesões irreversíveis em órgãos como rins, coração, fígado e pulmão.

A administração de HU em crianças com DF tem sido extremamente útil, reduzindo em 80% a frequência de transfusão sanguínea na população pediátrica, além de prevenir lesão de órgãos. Os estudos de cortes envolvendo crianças e adolescentes têm apontado que as eficácias hematológicas, as respostas da HbF e as toxicidades a esse agente quimioterápico são doses dependentes. Tal avaliação suscita maior atenção ao escalonamento da dose de HU e à dose máxima tolerada (DMT) para maximizar o efeito terapêutico. A eficácia hematológica da HU observada inclui aumento significativo de nível de hemoglobina, de volume corpuscular médio (VCM) e de HbF, além da diminuição de reticulócitos, bem como de bilirrubina sérica, associada a uma mielotoxicidade aceitável.

A dose de HU varia de 10 a 30 mg/kg/dia, e deve ser administrada de uma só vez. Como somente se encontra disponível em cápsulas de 500 mg, para uso em crianças utiliza-se o método de diluição do conteúdo de uma cápsula em água com consequente administração da dose proporcional. Têm-se, no caso, os seguintes inconvenientes: a manipulação do fármaco em domicílio e o desperdício do restante da dose, além de possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na compreensão da metodologia de diluição.

Atualmente, há movimentos reivindicatórios em muitos países, para a produção de HU em doses de 100 a 200 mg, como também em forma líquida, o que se torna mais conveniente. No Brasil, o Departamento de Atenção Farmacêutica (DAF/MS) está envolvido nessa questão, já que a tendência é reduzir ainda mais a idade de indicação do uso de HU. Vários encaminhamen-

tos têm sido feitos para tornar a HU um fármaco com produção contínua e em dosagem pediátrica, a exemplo da Portaria ministerial nº 27, de 12 de junho de 2013, que incorporou a hidroxiureia no tratamento de crianças com doença falciforme, no SUS, possibilitando aos laboratórios incluírem na bula do medicamento comercializado que ele é indicado para tratamento com DF, o que hoje não ocorre. O uso da HU em DF tem evidenciado a redução significativa das crises álgicas e, em consequência, redução das internações. Em síntese, o medicamento trabalha a favor da inclusão social e a qualificação profissional das pessoas que dele se utilizam.

A extensão do uso da HU a crianças a partir dos 3 anos foi normatizado pela Portaria MS/SAS nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Dessa forma, iniciou-se o uso do medicamento em faixa etária que muito contribuirá para reduzir a letalidade infantil. Aguardam-se, agora, os estudos para a adoção do seu uso em faixa de idade menor (*babyhug*).

**A HU 500 MG/  
CÁPSULA  
É CUSTEADA  
COM RECURSOS  
DO MS, MAS  
CABEM AOS  
ESTADOS A  
PROGRAMAÇÃO  
DA QUANTIDADE,  
AS COMPRAS E A  
A DISPENSAÇÃO.**

## **Acesso à hidroxiureia**

Nos termos da Portaria MS/GM nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, a HU 500 mg/cápsula faz parte do rol de medicamentos do Grupo 1B: medicamentos financiados com transferência de recursos pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. De acordo com a referida portaria, os medicamentos do Grupo 1 são integralmente financiados pelo Ministério da Saúde. Este grupo foi dividido em:

- **Grupo 1A** (contém medicamentos adquiridos centralizadamente pelo Ministério da Saúde).
- **Grupo 1B** (devem ser programados, adquiridos e dispensados pelos governos estaduais, com os recursos transferidos pelo Ministério da Saúde).

Dessa forma, a HU 500 mg/cápsula é custeada com recurso do Ministério da Saúde, mas a programação dos quantitativos, as compras e a dispensação são de responsabilidade dos estados da Federação. Ressalta-se que a dispensação somente pode ser realizada mediante as normas dos

protocolos clínicos para a DF e segundo as normas da Portaria MS/GM nº 2.981/2009. Este dispositivo é o que estabelece, entre outras, as etapas de solicitação, avaliação técnica, autorização e dispensação. O uso de HU tem aumentado significativamente no País.

O valor pago pelo MS aos estados, no ano de 2012, foi de R\$ 1.994.071,40 correspondente à aquisição de 2.345.904 cápsulas. O valor transferido para as SES, por cápsula, é de R\$ 0,85, até julho 2013, e R\$ 0,96, a partir de agosto de 2013.

## Referências

AMERICAN PAIN SOCIETY. **Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle cell disease**. Glenview, 1999. (Clinical practice guideline, n. 1).

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (United States). National Heart, Lung, and Blood Institute. Division of Blood Diseases and Resource. **The management of sickle cell disease**. 4th ed. [S.l.], 2002. (NIH Publication n.02-2117).

## **Anexos**

### **Anexo A – Portaria do protocolo de uso da HU**

#### **PORTARIA Nº 55, DE 29 DE JANEIRO DE 2010**

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se melhorar os parâmetros sobre a Doença Falciforme no Brasil e de atualizar as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública MS/SAS nº 3, de 10 de novembro de 2009;

Considerando a Portaria MS/SAS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada – Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º – Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DOENÇA FALCIFORME.

§ 1º – O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da doença falciforme, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser

utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados e dos municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º – É obrigatória a observância desse protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º – É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da Doença Falciforme, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo; e

§ 4º – Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º – Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º – Fica revogada a Portaria MS/SAS nº 872, de 6 de novembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União, de 8 de novembro de 2002, seção 1, página 169.

Alberto Beltrame

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DOENÇA FALCIFORME

## 1 Metodologia de busca de literatura

Para a análise de eficácia do tratamento específico para doença falciforme atualmente registrado na Anvisa e, portanto, disponível para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo com a data limite de 30/8/2009.

### Na base Medline/Pubmed:

- “hydroxyurea” [*Substance Name*] AND “hemoglobin, sickle” [*Mesh*]
- limitada a: “*humans, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article*”.

### Na base Scielo:

- “hidroxiureia” e “doença falciforme”
- limitada a: artigo original.

## 2 Introdução

A doença falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva decorrente de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associada ou não a defeitos na sua síntese.<sup>1, 2</sup> As hemoglobinopatias decorrentes dos defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, enquanto as talassemias decorrentes de defeitos na síntese da Hb, em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China.<sup>1, 2</sup> Apesar dessa predileção étnica, a

DF está presente em todos os continentes como consequência das migrações populacionais.<sup>1-5</sup> No Brasil, que reconhecidamente apresenta uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo,<sup>6</sup> a maior prevalência da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste.<sup>7</sup>

As pessoas com DF obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem estar em estado homozigótico (SS), único genótipo que pode ser denominado “anemia” falciforme,<sup>4,5</sup> ou heterozigótico composto, ou seja, a doença é causada pela herança de HbS em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na hemoglobina (SC, SD, SE, S beta-talassemia, S alfa-talassemia ou S mut rara). A maioria dos genitores de crianças com DF são heterozigotos simples, ou seja, apresentam um gene da HbA (normal) associada com a hemoglobina variante.<sup>1-5</sup> Não é incomum a identificação de um dos pais como afetado pela DF durante a investigação familiar suscitada pelo nascimento de um filho diagnosticado por meio da triagem neonatal (“teste do pezinho”) para a doença.<sup>8-10</sup>

A heterogeneidade mutacional e outras características genéticas do indivíduo, associadas a fatores ambientais e sociais, são responsáveis por um amplo espectro de manifestações e complicações clínicas da DF,<sup>1,4,8</sup> fato relevante que deve ser levado em consideração durante o complexo aconselhamento genético,<sup>10</sup> bem como durante o tratamento e o acompanhamento clínico dos pacientes e de suas famílias.

O reconhecimento de que a DF é uma doença prevalente no Brasil<sup>6,7</sup> foi determinante na instituição da Política Nacional de Atenção à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde (MS).<sup>11</sup> Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço

falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC; SE; SD; S/beta talassemia – doença falciforme).<sup>7</sup>

A HbS, na forma desoxigenada, perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir da sua polimerização, a HbS torna-se insolúvel, alterando a forma eritrocitária (que normalmente é um disco bicôncavo), para uma estrutura que lembra uma foice: fenômeno da eritrofalciformação. Os eritrócitos falciformados são fagocitados prematuramente pelo sistema monocítico-macrofágico, ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente, de importante magnitude.<sup>12</sup> A hemólise, por via metabólica complexa, compromete o metabolismo do óxido nítrico, o que ocasiona a vasculopatia proliferativa.

Há alterações endoteliais que geram um estado inflamatório crônico.

O endotélio lesado expõe o fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímeros de *Von Willebrand*. Ainda, na DF há expressão anômala de moléculas de adesão, havendo maior interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular.<sup>13-15</sup>

Portanto, os pilares fisiopatogênicos da vaso-oclusão na DF são o fenômeno da eritrofalciformação, a maior interação entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas, a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade.<sup>12-15</sup>

A PNADF tem por objetivo diminuir a alta taxa de morbimortalidade da DF,<sup>11</sup> é caracterizada por uma anemia hemolítica

crônica e por eventos agudos e potencialmente letais: crises vaso-oclusivas e síndrome torácica.<sup>12</sup> Por isso, o diagnóstico precoce por meio da triagem neonatal, o uso de imunobiológicos especiais e de antibioticoprofilaxia são ações fundamentais para a saúde das pessoas com a doença.<sup>16</sup>

A identificação dos pacientes antes do início sintomatológico visa diminuir os episódios vaso-oclusivos, também denominados de crises falcêmicas.<sup>4, 16</sup> Nessas crises, pode haver dor intensa, lesões isquêmicas teciduais e danos em todos os órgãos e sistemas (cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões),<sup>17-20</sup> sendo que a maioria dos desfechos fatais é precedida de episódios agudos, como, por exemplo, a síndrome torácica aguda.<sup>3, 12, 21-33</sup>

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*<sup>23</sup> observou que a sobrevivência mediana dos homens com DF era de 42 anos e a das mulheres, de 48 anos; também constatou que as pessoas com a DF com valores de Hb fetal (HbF) superiores a 8% sobreviviam mais do que aquelas com um valor abaixo desse ponto de corte.<sup>24</sup>

A HU apresenta um efeito citotóxico que, ao inibir a enzima ribonucleotídeo redutase, produz vários efeitos benéficos nos pacientes com DF, tais como: aumento da produção de HbF, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, aumento da taxa hemoglobínica, maior produção de óxido nítrico e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Até o momento, ela é considerada a terapia farmacológica de maior sucesso para a DF.<sup>25-33</sup>

Durante nove anos de observação, Steinberg e col. concluíram que a HU deve ser usada indefinidamente pelos pacientes

que dela necessitam,<sup>22</sup> além disso, as chances do fármaco produzir efeitos indesejáveis são muito menores que as chances dessas pessoas apresentarem desfechos fatais em decorrência da doença.<sup>21-34</sup> O uso da HU diminuiu em 40% o risco de óbito pela DF,<sup>17,18</sup> diminui de 4,5 para 2,5 o número anual de episódios álgicos agudos em adultos, reduz em 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda.<sup>22, 25</sup>

A prescrição de HU para a população pediátrica tem demonstrado claros benefícios e parece ser bem tolerada,<sup>28-33</sup> podendo prevenir, nessa faixa etária, tanto o infarto esplênico quanto as manifestações neurológicas (convulsões, paralisias, distúrbios da fala, cegueira transitória e alterações da consciência).<sup>16, 28-33</sup>

As principais desvantagens do uso da HU são a necessidade de monitoramento frequente dos efeitos citotóxicos do fármaco; além disso, o potencial carcinogênico e teratogênico do fármaco tem um peso maior na hora de prescrição para crianças.<sup>16, 20, 34, 35</sup> Outra desvantagem para a população infantil é a ausência da forma farmacêutica líquida da HU.<sup>30</sup>

A complexidade da DF e dos cuidados necessários durante o tratamento com HU suscitou a normatização da dispensação desse fármaco em centros de referência no tratamento da DF e a criação desse protocolo clínico e diretrizes terapêuticas desde 2002.<sup>36</sup>

### **3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)**

- D 56.1 Talassemia beta.
- D 56.8 Outras talassemias.

- D 57.0 Anemia falciforme com crise.
- D 57.1 Anemia falciforme sem crise.
- D 57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos.

## **4 Diagnóstico**

Tanto a eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) quanto a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas no diagnóstico para DF. Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo Programa de Triagem Neonatal da DF, os casos alterados nessa metodologia deverão ter sido confirmados por IEF e ser igualmente reportados.<sup>37</sup>

## **5 Critérios de inclusão**

### **5.1 Preencher todos os critérios abaixo relacionados:**

- Idade superior a 3 anos.
- Condições de comparecer às consultas e de realizar exames laboratoriais periódicos.
- Teste de gravidez (beta-HCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva.
- Mulheres em idade reprodutiva devem se comprometer a usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU.

## 5.2 Preencher pelo menos um dos seguintes critérios nos últimos 12 meses:

- Três ou mais episódios álgicos agudos com necessidade de atendimento médico-hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho).
- Mais de um evento de síndrome torácica aguda (STA) definida como a presença de infiltrado pulmonar recente, não atelectásico, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de dor torácica, temperatura superior a 38,5°C, taquipneia, sibilos, ou tosse em paciente com DF<sup>3</sup>; ou um episódio de STA que necessitou de O<sup>2</sup> ou transfusão sanguínea, ou um episódio de STA que necessitou de internação em Unidade de Tratamento Intensivo.
- Hipoxemia crônica: saturação de oxigênio persistentemente menor que 94% medida em duas visitas clínicas consecutivas, fora de um evento agudo e afastada a possibilidade de obstrução adenoidal/amigdaliana em crianças.
- Outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa, entre outras).
- Concentração de Hb < 7g/dL (média de três valores fora de evento agudo).
- Concentração de Hb F < 8% após 2 anos de idade.
- Leucocitose > 20.000/mm<sup>3</sup> (média de três valores medianos fora de evento agudo).
- Desidrogenase láctica (DHL): duas vezes acima do valor de referência para a idade.

- Alterações no ecodopplertranscraniano (>200 cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

## **6 Critérios de exclusão**

- Hipersensibilidade à HU.
- Não apresentar níveis aceitáveis para o início do tratamento (Tabela 1), ou seja, contagem de neutrófilos inferior a 2.500 mm<sup>3</sup>, de plaquetas inferior a 95.000 mm<sup>3</sup>, de reticulócitos inferior a 95.000 mm<sup>3</sup> e hemoglobina menor que 4,5 g/dL.
- Gestação: o uso de hidroxiureia deve ser descontinuado de três a seis meses antes da gestação devido aos possíveis efeitos teratogênicos do fármaco.<sup>38</sup>
- Aleitamento materno: como a HU é excretada no leite humano, cabe decidir ou pela interrupção do aleitamento ou pela suspensão do uso do fármaco, levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe.
- Sorologia positiva para HIV: o uso concomitante de HU e de antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática; por isso, essa associação de medicamentos está contraindicada.

## **7 Casos especiais**

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição terapêutica em crianças menores de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em con-

sideração o risco de morbimortalidade da doença. Pelo menos um dos seguintes fatores deve estar presente:

- Dactilite (antes do primeiro ano de vida).
- Concentração de Hb menor que 7g/dL (média de três valores fora de evento agudo).
- Contagem de leucócitos maior que 20.000/mm<sup>3</sup> (média de três valores fora de evento agudo).

## **8 Centro de referência**

Conforme já definido na Portaria MS/GM nº 822, de 6 de junho de 2001,<sup>37</sup> os Programas Estaduais de Triagem Neonatal em Fase II são responsáveis pela triagem neonatal da DF. O Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme – definido na Portaria MS/GM nº 1.018, de 1º de julho de 2005<sup>39</sup>– e a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias – pela Portaria MS/GM nº 1.391, de 16 de agosto de 2005,<sup>11</sup> – são responsáveis pela promoção da saúde das pessoas com esta doença.

Finalmente, a regulamentação do Sistema Único de Saúde publicada no Diário Oficial da União, de 4 de setembro de 2009,<sup>40</sup> diz que os pacientes com DF terão primeiro acompanhamento multidisciplinar em triagem neonatal (AMTN) com médico pediatra, psicólogo e assistente social. Suas famílias deverão receber orientação sobre o diagnóstico, o tratamento e devem ser encaminhadas para aconselhamento genético. A continuidade do atendimento deverá seguir o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para tratamento da DF em centros de referência.

## 9 Tratamento

### 9.1 Fármaco

A hidroxiureia (HU) está disponível em cápsulas em gel sólido contendo 500 mg do princípio ativo.

Manipulação da preparação líquida para crianças: recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg de HU em 10 ml de água destilada, obtendo a concentração de 50 mg/ml, o que facilita a administração da dose correta por quilograma de peso.<sup>33</sup> A estabilidade química e funcional do medicamento é mantida por aproximadamente seis meses em temperatura ambiente.<sup>41</sup> Por tratar-se de um medicamento citotóxico, é altamente recomendável que sejam seguidas as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais.<sup>42</sup>

### 9.2 Esquema de administração

**9.2.1 Dose inicial:** 15 mg/kg/dia; dose única. Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor.

**9.2.2 Dose máxima tolerada (DMT):** a DMT não deve ser superior a 35 mg/kg/dia.<sup>19, 25-31</sup> Ela é definida como a maior dose capaz de promover a melhora mais proeminente no curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica conforme Tabela 1.<sup>25</sup>

**9.2.3 Conduta durante a ocorrência de toxicidade:** a HU deve ser descontinuada até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal.<sup>25</sup> A dose de reinício da terapêutica é de 5 mg/kg menor que a dose que estava utilizando quando apresentou a intoxicação, seguindo os mesmos critérios de controle

até a dose máxima tolerada para cada específico, que poderá ser de 20, 25 ou 35 mg/kg/dia.<sup>22, 25</sup>

### **9.3 Tempo de tratamento (critérios de interrupção)**

O tratamento deve ser de, pelo menos, dois anos e mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta clínica e laboratorial.

É importante lembrar que 25% das pessoas não apresentam resposta satisfatória à HU e, portanto, nestes casos, esse tratamento deve ser suspenso.

### **9.4 Benefícios esperados**

- Abolição ou diminuição dos episódios de dor.
- Aumento da produção de HbF.
- Aumento, mesmo que discreto, da concentração total da Hb.
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda.
- Diminuição do número de hospitalizações.
- Diminuição do número de transfusões sanguíneas.
- Regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos.
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida.

## 10 Monitorização

### 10.1 Exames basais (antes do início do tratamento)

- Hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos para avaliar a inclusão e toxicidade da HU.
- Eletroforese de Hb com dosagem de HbF – para avaliar os efeitos benéficos do tratamento.
- Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV.
- Dosagem sérica de transaminases (AST, ALT) e creatinina.
- Dosagem de ácido úrico e beta-HCG sérico.

### 10.2 Monitorização laboratorial

#### 10.2.1 Hemograma completo e contagem de reticulócitos (ver Tabela 1):

- Até dose de manutenção: a cada duas semanas.
- Após dose de manutenção: a cada quatro semanas.

#### 10.2.2 Creatinina e transaminases (AST, ALT): considera-se toxicidade renal quando a dosagem de creatinina é superior a 50% ao valor basal e toxicidade hepática quando o valor de ALT é maior que duas vezes o limite superior.

- Até dose de manutenção: a cada quatro semanas.
- Após dose de manutenção: a cada 12 semanas.

#### 10.2.3 Hemoglobina fetal (ver Tabela 1):

- Até dose de manutenção: a cada oito semanas.
- Após dose de manutenção: a cada 24 semanas.

Tabela 1 – Ajuste da dose diária de hidroxiureia\*, de acordo com a contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas, nível da hemoglobina e contagem de reticulócitos

CONTAGENS CELULARES E NÍVEL DA HEMOGLOBINA			
MUITO BAIXOS (Toxicidade hematológica) (suspender o tratamento até que as contagens celulares aceitáveis sejam atingidas)	BAIXOS (Manutenção da dose utilizada no momento)	ACEITÁVEIS (Ponto de corte para o ajuste da dose) (Início, reinício, ou aumento da dose até DMT **)	
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	< 2.000	2.000 – 2.500	> 2.500
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	< 80.000	80.000 – 95.000	> 95.000
Hemoglobina (g/dL)	< 4,5	4,5 – 5,3	4,5 – 5,3
Reiticulócitos (mm <sup>3</sup> ) ***	< 80.000	80.000 – 95.000	>95.000

Fonte: \* Adaptada de Platt OS. NEJM 2008; 358: 1362-9, \*\* DMT = dose máxima tolerada, \*\*\* A contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor maior que 9 g/dL.

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre o risco e o benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- **Uricosúria:** uso de HU pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pessoas com níveis basais acima do limite normal, estes valores devem ser monitorados mensalmente.
- **Ácido fólico:** o uso de HU produz macrocitose, dificultando a suspeita laboratorial de deficiência de ácido fólico. Desta forma, é recomendado o emprego profilático concomi-

tante de 5 mg/dia de ácido fólico, três vezes por semana. Cabe ressaltar que a deficiência do ácido fólico aumenta o risco de defeitos congênitos, especialmente de fechamento do tubo neural.

- **Interações medicamentosas:** não há estudos adequados sobre interação entre HU e outros medicamentos. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, deve ser cuidadosamente monitorizado.
- **Sorologia positiva para HIV:** a associação de HU com a antirretrovirais, a didanosina e a estavudina está contraindicada.
- **Sorologia positiva para hepatites B e C:** as provas de função hepáticas devem ser monitoradas mensalmente durante o uso da HU; no caso de insuficiência hepática, não há recomendação de ajuste da dose. O uso de hidroxiureia pode diminuir os efeitos colaterais provocados por fármacos antivirais usados no tratamento das hepatites.<sup>43</sup>
- **Insuficiência renal:** embora poucos estudos tenham avaliado o uso de HU em pessoas com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste de dose conforme o valor de depuração da creatinina: 10-50 mL/min, administrar 50% da dose; <10 mL/min, administrar 20% da dose. É recomendável a avaliação com o nefrologista.
- Pessoas em hemodiálise devem receber HU após o procedimento.
- **Medidas antropométricas:** o peso, a altura e o perímetro cefálico das crianças devem ser monitorados a cada duas

semanas durante os dois primeiros meses de tratamento ou enquanto a dose estiver sendo ajustada; quando a criança estiver com a sua dose de manutenção, este monitoramento deve ser feito a cada mês. De acordo com Thompson *et al.*,<sup>21</sup> crianças com idades entre 9 e 17 meses devem realizar testes de desenvolvimento neuropsicomotor, pois dados não publicados de pesquisas em animais sugerem que a HU possa provocar um efeito deletério no crescimento e desenvolvimento cerebral.

Todos os eventos adversos (EA) relacionados ao uso de HU devem ser valorizados,<sup>44</sup> pois podem contribuir para uma má aderência ao tratamento. O uso da HU pode ser mantido na vigência de EA leve, desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de EA moderado ou grave exige suspensão do uso passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do usuário. Tais eventos adversos podem ser:

- **Neurológicos:** letargia, cefaleia, tonturas, desorientação e raramente, alucinações.
- **Gastrintestinais:** estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação.
- **Dermatológicos:** erupção maculopapular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação dos anexos (pele e das unhas), pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente. A úlcera isquêmica é um possível efeito adverso do uso crônico de HU. Para pessoas com história prévia ou atual de úlcera isquêmica, não há contraindicação formal do uso de HU; entretanto, o aparecimento de úlcera isquêmica sem história anterior desta

complicação, a suspensão da HU deve ser considerada.<sup>45</sup>

- **Renais:** elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina.
- **Hepáticos:** elevação das aminotransferases.
- **Reprodutivo:** oligospermia, azoospermia; efeito teratogênico fetal.
- **Hematológicos:** mielotoxicidade e hiperesplenismo em crianças.
- **Outros:** edema, febre, calafrios, mal-estar, astenia.

## **11 Regulação/controlre/avaliação pelo gestor**

Recomenda-se que as pessoas de qualquer idade com diagnóstico de DF sejam acompanhadas ao Centro de Referência para Doença Falciforme, que facilita o tratamento em si, bem como o manejo das doses, conforme necessário, e o controle de efeitos adversos. O Centro de Referência que contar com farmacêutico poderá dispensar a HU diretamente para o paciente.

## **12 Termo de esclarecimento e responsabilidade**

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, os potenciais riscos, os benefícios e os efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## 13 Referências

- <sup>1</sup> WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, [S.l.], v. 79, n. 8, p. 704-712, 2001.
- <sup>2</sup> WEATHERALL, D. et al. Inherited disorders of hemoglobin. In.: THE INTERNATIONAL BANK FOR RECONSTRUCTION AND DEVELOPMENT; THE WORLD BANK. **Non-communicable diseases**. Washington, 2006. Disponível em: <<http://files.dcp2.org/pdf/expressbooks/noncomm.pdf>>. Acesso em: 29 jul. 2009.
- <sup>3</sup> PLATT, O. S. The acute chest syndrome of sickle cell disease (editorial). **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 342, p. 1904-1907, 2000.
- <sup>4</sup> ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, SP, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.
- <sup>5</sup> SCHECHTER, A. N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. **Blood**, [S.l.], v. 112, n. 10, p. 3927-3938, 2008. Disponível em: <[www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org)>. Acesso em: 31 jul. 2009.
- <sup>6</sup> PARRA, F. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, USA, v. 100, n. 1, p. 177-182, 2003.
- <sup>7</sup> CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, Santos, SP, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007.
- <sup>8</sup> RAMALHO, A. S.; SILVA, R. B. P.; CASSORLA, R. M. S. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, [S.l.], v. 27, n. 1, p. 54-58, 1993.
- <sup>9</sup> SILLA, L. M. R. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 3, p. 145-146, 1999.

<sup>10</sup> GUEDES, C.; DINIZ, D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil **PHYSIS Rev. Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 501-520, 2007.

<sup>11</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 1.391**, de 16 de agosto de 2005. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391htm>>. Acesso em: 20 ago. 2009.

<sup>12</sup> GLADWIN, M. R.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 359, n. 21, p. 2254-2265, 2008.

<sup>13</sup> WOOD, K. C.; GRANGER, D. N. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. **Clin. Exp. Pharmacol, Physiol.**, [S.l.], v. 34, n. 9, p. 926-932, 2007.

<sup>14</sup> HEBBEL, R. P.; OSAROGIAGBON, R.; KAUL, D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**, [S.l.], v.11, n. 2, p. 129-151, 2004.

<sup>15</sup> KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev.**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 37-47, 2007.

<sup>16</sup> VICHINSKY, E. et al. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. **Pediatrics**, New York, v. 81, n. 6, p. 749-755, 1988.

<sup>17</sup> STROUSE, J. J. et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. **Pediatrics**, New York, v. 122, p. 1332-1342, 2008.

<sup>18</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

<sup>19</sup> PLATT, O. et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and

risk factors for early death. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 330, p. 1639-1644, 1994.

<sup>20</sup> HANKINS, J. S. et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, [S.l.], v. 106, n. 7, p. 2269-2275, 2005.

<sup>21</sup> THOMPSON, B. W. et al. The pediatric hydroxyurea phase III clinical trial (Baby HUG): challenges of study design. **Pediatr. Blood Cancer**, [S.l.], DOI 10.1002/phc, 2009.

<sup>22</sup> STEINBERG, M. H. et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. **JAMA**, Chicago, v. 289, n. 13, p. 1645-1651, 2003.

<sup>23</sup> CHARACHE, S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia: investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 332, n. 20, p. 1317-1322, 1995.

<sup>24</sup> PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 330, n. 23, p. 1639-1644, Jun., 1994.

<sup>25</sup> PLATT, O. S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 358, n. 13, p. 1362-1369, 2008.

<sup>26</sup> VICARI, P.; BARRETO DE MELLO, A.; FIGUEIREDO, M. S. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. **Am. J. Hematol.**, [S.l.], v. 78, n. 3, p.243-244, 2005.

<sup>27</sup> LANZKRON, S. et al. Systematic review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. **Ann. Inter. Med.**, [S.l.], v. 148, p. 939-955, 2008.

<sup>28</sup> ZIMMERMAN, S. A. et al. Sustained long-term hematologic efficacy

of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. **Blood**, [S.l.], v. 103, n. 6, p. 2039-2045, 2004.

<sup>29</sup> ZIMMERMAN, S. A. et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. **Blood**, [S.l.], v. 110, p. 1043-1047, 2007.

<sup>30</sup> FERSTER, A. et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. **Blood**, [S.l.], v. 97, n. 11, p. 3628-3632, 2001.

<sup>31</sup> MONTALEMBERT, M. et al. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. **Hematologica**, [S.l.], v. 91, n. 1, p. 125-128, 2006.

<sup>32</sup> HANKINS, J. S. et al. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. **Pediatr. Blood. Cancer.**, [S.l.], v. 50, n. 2, p. 293-297, 2007.

<sup>33</sup> GULBIS, B. et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. **Blood**, [S.l.], v. 105, n. 7, p. 2685-2690, 2005.

<sup>34</sup> MUELLER, B. U. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? **Pediatrics**, New York, v. 122, p. 1365-1366, 2008.

<sup>35</sup> BITTAR, C. M. et al. DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. **Muta Res.**, [S.l.], v. 649, p. 213-220, 2008.

<sup>36</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 872**, de 6 de novembro de 2002. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2002/GM/GM-872htm>>. Acesso em: 20 ago. 2009.

<sup>37</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 822**, de 6 de junho de 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822htm>>. Acesso em: 20 ago. 2009.

- <sup>38</sup> ZANETTE, A. M. Gravidez e contracepção na doença falciforme. **Rev. Brasil. Hematol. Hemoter.**, Santos, SP, v. 29, n. 3, p. 309-312, 2007.
- <sup>39</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 1.018**, de 1º de julho de 2005. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/POR-TARIAS/Port2005/GM/GM-1018htm>>. Acesso em: 20 ago. 2009.
- <sup>40</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 2048**, de 3 de setembro de 2009. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>>. Acesso em: 20 ago. 2009.
- <sup>41</sup> HEENEY, M. M. et al. Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 179-184, 2004.
- <sup>42</sup> AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 67**, de 8 de outubro de 2007. Disponível em: <[http://anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67\\_081007rdc.htm](http://anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm)>. Acesso em: 20 ago. 2009.
- <sup>43</sup> HASSAN, M. et al. HCV in sickle cell disease. **J. Natl. Med. Assoc.**, [S.l.], v. 95, n. 9, p. 872- 874, 2003.
- <sup>44</sup> PERES, J. C. et al. Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, SP, v. 26, n. 3, p. 189-194, 2004.
- <sup>45</sup> CHAINE, B. et al. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. **Arch. Dermatol.**, [S.l.], v. 137, n. 4, p. 467-470, 2001.

## **Anexo B – Termo de esclarecimento e responsabilidade – Hidroxiureia**

Eu, \_\_\_\_\_  
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento hidroxiureia, indicado para o tratamento da doença falciforme.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico.

---

(Nome do médico que prescreve)

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento hidroxiureia que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- > desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- > aumento da produção de Hb fetal;
- > aumento, mesmo que pequeno, da concentração total da Hb;
- > diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- > diminuição do número de hospitalizações;
- > diminuição do número de transfusões sanguíneas;
- > regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- > melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevivência.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- > podem ocorrer os seguintes efeitos adversos: diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e do número de plaquetas, cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação e alucinações; perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e dor de estômago; elevação de enzimas hepáticas, hepatite medicamentosa, infiltrado pulmonar e fibrose pulmonar, erupções na pele, hiperpigmentação das unhas, queda de cabelos, câncer de pele; perda de função renal, elevação dos níveis sanguíneos de ureia, creatinina e ácido úrico; febre, calafrios, mal-estar;
- > a hidroxiureia atravessa a placenta e vai para a circulação fetal e isso tem um potencial risco de causar defeitos congênitos no feto e até óbito fetal, por isso a gravidez deve ser evitada durante o tratamento com a hidroxiureia. Reprodução: pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;
- > a hidroxiureia é excretada através do leite materno e é totalmente contraindicado seu uso em crianças saudáveis; existem duas opções a serem discutidas individualmente: suspensão do aleitamento materno ou suspensão do fármaco – levar em consideração os efeitos benéficos do aleitamento e do tratamento para a mãe.

Estou ciente de que a hidroxiureia somente pode ser utilizada por mim, comprometendo-me a devolvê-la, caso não queira ou não possa utilizá-la, ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao meu tratamento, pode, raramente, ser maléfico a minha função renal, além de provocar reação alérgica (febre e erupção cutânea).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Documento de identificação do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou do responsável legal: \_\_\_\_\_

Médico responsável: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo do médico: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

## **Equipe técnica**

Colaboradores do planejamento editorial e elaboração das diretrizes conceituais desta publicação:

### **ALVIMAR BOTEGA**

Coordenação-Geral Assistência Farmacêutica Básica  
(CGAFB/DAF/SCTIE/MS)

### **ANA MARGARETH GOMES ALVES**

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
(CGSH/DAHU/SAS/MS)

### **CARMEN SOLANGE MACIEL FRANCO**

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
(CGSH/DAE/SAS/MS)

### **CLARISSE LOBO**

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio de Janeiro  
(Hemorio)

### **JOICE ARAGÃO DE JESUS**

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
(CGSH/DAHU/SAS/MS)

### **SILMA MARIA ALVES DE MELO**

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
(CGSH/DAHU/SAS/MS)



# Centros de referência em DF

## Nacional

Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme (Fenafal)

Coordenadora-Geral: **Maria Zenó Soares**

*E-mail:* [fenafalfederacao@gmail.com](mailto:fenafalfederacao@gmail.com)

## Distrito Federal / Estados / Regiões

NORDESTE		
INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Hemoba Centro de Hematologia e Hemoterapia da Bahia <i>E-mail:</i> <a href="mailto:hemoba@hemoba.ba.gov.br">hemoba@hemoba.ba.gov.br</a>	Ladeira do Hospital Geral – 2º andar – Brotas Salvador/BA CEP: 40286-240	Tels.: (71) 3116-5602 (71) 3116-5603 Tel./Fax: (71) 3116-5604
Hemoal Centro de Hematologia e Hemoterapia de Alagoas <i>E-mail:</i> <a href="mailto:hemoal@saude.al.gov.br">hemoal@saude.al.gov.br</a>	Av. Jorge de Lima, nº 58 Trapiche da Barra Maceió/AL CEP: 57010-300	Tel.: (82) 3315-2102 Tel./Fax: (82) 3315-2106 Fax: (82) 3315-2103
Hemose (Hemolacen) Centro de Hematologia e Hemoterapia de Sergipe <i>E-mail:</i> <a href="mailto:hemo-se@hemolacen.se.gov.br">hemo-se@hemolacen.se.gov.br</a>	Av. Tancredo Neves, s/nº Centro Administrativo Gov. Augusto Franco Aracaju/SE CEP: 49080-470	Tel.: (79) 3234-6012 Tels.: (79) 3259-3191 (79) 3259-3195 Fax: (79) 3259-3201
Hemoiba Centro de Hematologia e Hemoterapia da Paraíba <i>E-mails:</i> <a href="mailto:hemocentrodaparaiba@yahoo.com.br">hemocentrodaparaiba@yahoo.com.br</a> <a href="mailto:hemo.pb@bol.com.br">hemo.pb@bol.com.br</a>	Av. D. Pedro II, nº 1.119 – Torre João Pessoa/PB CEP: 58040-013	Tels.: (83) 3218-5690 (83) 3218-7601 Fax: (83) 3218-7610 PABX: (83) 3218-7600

INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Hemomar Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão <i>E-mail:</i> supervisao@hemomar.ma.gov.br	Rua 5 de Janeiro, s/nº – Jordoa São Luís/MA CEP: 65040-450	Tels.: (98) 3216-1137 (98) 3216-1139 (98) 3216-1100 Fax: (98) 3243-4157
Hemonorte Centro de Hematologia e Hemoterapia do Rio Grande do Norte <i>E-mail:</i> hemodirecao geral@m.gov.br	Av. Alexandrino de Alencar, nº 1.800 – Tirol Natal/RN CEP: 59015-350	Tel.: (84) 3232-6702 Fax: (84) 3232-6703
Hemopi Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí	Rua 1º de Maio, nº 235 – Centro Teresina/PI CEP: 64001-430	Tels.: (86) 3221-8319 (86) 3221-8320 Fax: (86) 3221-8320 PABX: (81) 3421-5575
Hemope Centro de Hematologia de Pernambuco <i>E-mail:</i> presidencia@hemope.pe.gov.br	Av. Ruy Barbosa, nº 375 Recife/PE CEP: 52011-040	Tels.: (81) 3182-4900 (81) 3182-5430 (81) 3182-6063 Fax: (81) 3421-5571
Hemoce Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará <i>E-mails:</i> diretoria@hemoce.ce.gov.br hemoce@hemoce.ce.gov.br	Av. José Bastos, nº 3.390 Rodolfo Teófilo Fortaleza/CE CEP: 60440-261	Tels.: (85) 3101-2273 (85) 3101-2275 Fax: (85) 3101-2307 (85) 3101-2300

## NORTE

INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Hemoam Centro de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas <i>E-mails:</i> hemoam@hemoam.am.gov.br presidencia@hemoam.am.gov.br	Av. Constantino Nery, nº 4.397 Chapada Manaus/AM CEP: 69050-002	Tel.: (92) 3655-0100 Fax: (92) 3656-2066

<b>INSTITUIÇÃO</b>	<b>ENDEREÇO</b>	<b>TELEFONE/FAX</b>
Hemoraima Centro de Hemoterapia e Hematologia de Roraima <i>E-mail:</i> hemoraima@yahoo.com.br	Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, nº 3.418 Boa Vista/RR CEP: 69304-650	Tels.: (95) 2121-0859 (95) 2121-0861 Fax: (95) 2121-0860
Hemopa Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará <i>E-mail:</i> gabinete.hemopa@hotmail.com	Trav. Padre Eutiquio, nº 2.109 Batista Campos Belém/PA CEP: 66033-000	Tels./Fax: (91) 3242-6905 (91) 3225-2404
Hemoacre Centro de Hemoterapia e Hematologia do Acre <i>E-mail:</i> hemoacre.saude@ac.gov.br	Av. Getúlio Vargas, nº 2.787 Vila Ivonete Rio Branco/AC CEP: 69914-500	Tels.: (68) 3248-1377 (68) 3228-1494 Fax: (68) 3228-1500 (68) 3228-1494
Hospital de Clínicas / Ambulatório de Hematologia	BR 364, Km 2 Distrito Industrial Rio Branco/AC CEP 69914-220	
Hemoap Centro de Hemoterapia e Hematologia do Amapá <i>E-mails:</i> hemogab@hemoap.ap.gov.br hemoap@hemoap.ap.gov.br	Av. Raimundo Álvares da Costa, s/nº Jesus de Nazaré Macapá/AP CEP: 68908-170	Tel./Fax: (96) 3212-6289
Hemeron Centro de Hematologia e Hemoterapia de Rondônia <i>E-mail:</i> fhemeron@fhemeron.ro.gov.br	Av. Circular II, s/nº Setor Industrial Porto Velho/RO CEP: 78900-970	Tels.: (69) 3216-5490 (69) 3216-5491 (69) 3216-2204 Fax: (69) 3216-5485
Rondônia Policlínica Osvaldo Cruz	Av. Governador Jorge Teixeira, s/nº – Distr. Industrial CEP: 78905-000	Tel.: (69) 3216-5700
Hemoto Centro de Hemoterapia e Hematologia de Tocantins <i>E-mail:</i> hemocentro@saude.to.gov.br	301 Norte, Conj. 2, lote I Palmas/TO CEP: 77001-214	Tel.: (63) 3218-3287 Fax: (63) 3218-3284

## CENTRO-OESTE

INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
MT – Hemocentro Centro de Hemoterapia e Hematologia de Mato Grosso <i>E-mails:</i> hemo@ses.mt.gov.br redehemo@ses.mt.gov.br	Rua 13 de Junho, nº 1.055 Centro Cuiabá/MT CEP: 78005-100	Tels.: (65) 3623-0044 (65) 3624-9031 (65) 3321-4578 Tel./Fax: (65) 3321-0351
Distrito Federal Hospital da Criança de Brasília	SAIN - Quadra 4 Asa Norte Brasília/DF CEP: 70620-000	Tel.: (61) 3025-8350 Fax: (61) 3025-8447
Goiás Hospital de Clínicas – Universidade Federal de Goiás	Primeira Avenida, s/nº Setor Universitário Goiânia/GO CEP: 74605-050	Tel.: (62) 3269-8394
Mato Grosso do Sul Núcleo Hemoterápico do Hospital Regional	Av. Eng. Luthero Lopes, nº 36 Aero Rancho V Campo Grande/MS CEP: 79084-180	Tels.: (67) 3378-2677 (67) 3378-2678 (67) 3375-2590 Fax: (67) 3378-2679
Mato Grosso do Sul Núcleo Hemoterápico do Hospital Universitário <i>E-mail:</i> secgab@ndu.ufms.br	Av. Senador Filinto Müller, s/nº - Vila Ipiranga Campo Grande/MS CEP: 79080-190	Tels.: (67) 3345-3302 (67) 3345-3167 (67) 3345-3168
Hemonúcleo da Santa Casa	Rua Eduardo Santos Pereira nº 88 Centro Campo Grande/MS CEP: 79002-250	Tel.: (67) 3322-4159

## SUDESTE

INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Hemorio Centro de Hemoterapia e Hematologia do RJ <i>E-mails:</i> <a href="mailto:diretoria@hemorio.rj.gov.br">diretoria@hemorio.rj.gov.br</a> <a href="mailto:gabdg@hemorio.rj.gov.br">gabdg@hemorio.rj.gov.br</a>	Rua Frei Caneca, nº 8 Centro Rio de Janeiro/RJ CEP: 20211-030	Tels.: (21) 2332-8620 (21) 2332-8611 (21) 2332-8610 Fax: (21) 2332-9553 (21) 2224-7030
Hemoes Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo <i>E-mail:</i> <a href="mailto:hemoes@saude.es.gov.br">hemoes@saude.es.gov.br</a>	Av. Marechal Campos, nº 1.468 Maruípe Vitória/ES CEP: 29040-090	Tels.: (27) 3137-2466 (27) 3137-2458 Fax: (27) 3137-2463
Hemominas Centro de Hemoterapia e Hematologia de MG <i>E-mails:</i> <a href="mailto:presid@hemominas.mg.gov.br">presid@hemominas.mg.gov.br</a> <a href="mailto:sepre@hemominas.mg.gov.br">sepre@hemominas.mg.gov.br</a>	Rua Grão Pará, nº 882 Santa Efigênia Belo Horizonte/MG CEP: 30150-340	Tels.: (31) 3280-7492 (31) 3280-7450 Fax: (31) 3284-9579
Hemorrede de São Paulo <i>E-mail:</i> <a href="mailto:hemorrede@saude.sp.gov.br">hemorrede@saude.sp.gov.br</a>	Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 188 – 7º andar sala 711, Cerqueira César São Paulo/SP CEP: 05403-000	Tels.: (11) 3066- 8303 (11) 3066-8447 (11) 3066-8287 Fax: (11) 3066-8125

## SUL

INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Hemepar Centro de Hemoterapia e Hematologia do Paraná <i>E-mail:</i> hemepar@pr.gov.br	Travessa João Prosdócimo, nº 145 – Alto da Quinze Curitiba/PR CEP: 80060-220	Tel.: (41) 3281-4024 PABX: (41) 3281-4000 Fax: (41) 3264-7029
Hemosc Centro de Hemoterapia e Hematologia de Santa Catarina <i>E-mail:</i> hemosc@fns.hemosc.org.br Hospital Infantil Joana de Gusmão (SES-SC) <i>E-mail:</i> hijg@saude.sc.gov.br	Av. Othon Gama D'êça, nº 756 Praça D. Pedro I – Centro Florianópolis/SC CEP: 88015-240 Rua Rui Barbosa, nº 152 Agronômica Florianópolis/SC CEP 88025-301	Tels.: (48) 3251-9741 (48) 3251-9700 Fax: (48) 3251-97421,5 Tels.: (48) 3251-9000 Fax: (48) 3251-9013
Rio Grande do Sul Hospital de Clínicas (HCC) <i>E-mail:</i> secretariageral@hcpa.ufrs.br	Rua Ramiro Barcelos, nº 2350 – 2º andar – sala 2235 Rio Branco Porto Alegre/RS CEP: 90035-003	Tels.: (51) 2101-8898 (51) 2101-8317
Rio Grande do Sul Grupo Hospitalar Conceição	Rua Domingos Rubbo, 20 – 5º andar – Cristo Redentor Porto Alegre/RS CEP: 91040-000	Tel.: (51) 3357-4110

ISBN 978-85-334-2069-4



DISQUE SAÚDE

136

Ovidora Geral do SUS:  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Ministério da  
Saúde

Governo  
Federal